Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DE LA SANTÉ, DE LA JEUNESSE, DES SPORTS ET DE LA VIE ASSOCIATIVE

Arrêté du 30 décembre 2008 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux

NOR : *SJSS0831497A*

La ministre de la santé, de la jeunesse, des sports et de la vie associative et le ministre du budget, des comptes publics et de la fonction publique,

Vu le code de la santé publique ;

Vu le code de la sécurité sociale ;

Vu l'arrêté du 8 décembre 1994 pris pour l'application de l'article R. 163-2 du code de la sécurité sociale et relatif aux spécialités remboursables ;

Vu l'arrêté du 2 août 2004 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux ;

Vu l'avis de la Commission de la transparence,

Arrêtent :

Art. 1er. – La liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux est modifiée conformément aux dispositions qui figurent en annexe I. La fiche d'information thérapeutique prévue à l'article R. 163-2 du code de la sécurité sociale pour FORSTEO figure en annexe II du présent arrêté.

Art. 2. – La fiche d'information thérapeutique relative à FORSTEO qui figurait en annexe de l'arrêté du 2 août 2004 susvisé est abrogée.

Art. 3. – Le directeur général de la santé et le directeur de la sécurité sociale sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié ainsi que ses annexes au *Journal officiel* de la République française.

Fait à Paris, le 30 décembre 2008.

La ministre de la santé, de la jeunesse, des sports et de la vie associative :

Pour la ministre et par délégation :

L'adjointe au sous-directeur du financement du système de soins,
M. Jeantet

La sous-directrice de la politique des pratiques et des produits de santé,
C. Lefranc

Le ministre du budget, des comptes publics et de la fonction publique,
Pour le ministre et par délégation :
L'adjointe au sous-directeur du financement du système de soins,
M. Jeantet

ANNEXE I

(Extension d'indications)

Les indications thérapeutiques ouvrant droit à la prise en charge ou au remboursement par l'assurance maladie sont désormais, pour la spécialité visée ci-dessous :

– traitement de l'ostéoporose postménopausique avérée des femmes présentant au moins deux fractures vertébrales. Une réduction significative de l'incidence des fractures vertébrales et périphériques, mais non des fractures de la hanche, a été démontrée ;
– traitement de l'ostéoporose chez l'homme ayant au moins deux fractures vertébrales ;
– traitement de l'ostéoporose cortisonique chez les femmes et les hommes à risque élevé de fracture (c'est-à-dire avec antécédents d'au moins deux fractures vertébrales) recevant une corticothérapie au long cours par voie générale.

CODE CIP	PRÉSENTATION
34009 362 216 2 8	FORSTEO 20 microgrammes/80 microlitres (tériparatide), solution injectable, 3 ml en stylo prérempli (B/1) (laboratoires LILLY FRANCE SAS).

Cette spécialité est prescrite conformément à la fiche d'information thérapeutique figurant à l'annexe II.

ANNEXE II

FICHE D'INFORMATION THÉRAPEUTIQUE

Tériparatide

FORSTEO 20 microgrammes/80 microlitres, solution pour injection en stylo prérempli B/1
Laboratoires LILLY FRANCE SAS.
Le tériparatide est le fragment actif 1-34 de l'hormone parathyroïdienne recombinant.
Médicament d'exception.
Liste I.
La durée totale maximale de traitement avec FORSTEO doit être de 18 mois.

I. – **Indications thérapeutiques prises en charge**

Traitement de l'ostéoporose postménopausique avérée des femmes présentant au moins deux fractures vertébrales. Une réduction significative de l'incidence des fractures vertébrales et périphériques, mais non des fractures de la hanche, a été démontrée.

Traitement de l'ostéoporose chez l'homme ayant au moins deux fractures vertébrales.

Traitement de l'ostéoporose cortisonique chez les femmes et les hommes à risque élevé de fracture (c'est-à-dire avec antécédents d'au moins deux fractures vertébrales) recevant une corticothérapie au long cours par voie générale.

II. – **Posologie et mode d'administration**

La posologie recommandée de FORSTEO est de 20 microgrammes administrés une fois par jour, par injection sous-cutanée dans la cuisse ou l'abdomen.

Les patients doivent être formés pour appliquer les bonnes techniques d'injection.

Un manuel d'utilisation est également disponible pour l'apprentissage de l'usage correct du stylo.

La durée totale maximale de traitement avec FORSTEO doit être de 18 mois. Ce traitement de 18 mois par FORSTEO ne doit pas être renouvelé au cours de la vie d'un patient.

Les patients doivent être supplémentés en calcium et vitamine D si leurs apports alimentaires sont insuffisants.

D'autres traitements de l'ostéoporose peuvent être utilisés par les patients après l'interruption du traitement par FORSTEO.

Utilisation en cas d'insuffisance rénale : FORSTEO ne doit pas être utilisé chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère. Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée, FORSTEO doit être utilisé avec prudence.

Utilisation en cas d'insuffisance hépatique : aucune donnée n'est disponible chez les patients ayant une altération de la fonction hépatique.

Enfants et adultes jeunes dont les épiphyses ne sont pas soudées :

Aucune évaluation n'a été effectuée chez l'enfant (moins de 18 ans). FORSTEO ne doit pas être utilisé chez l'enfant (moins de 18 ans) ou chez l'adulte jeune dont les épiphyses ne sont pas soudées.

Personnes âgées : aucune modification de posologie liée à l'âge n'est nécessaire.

III. – **Evaluation de l'intérêt thérapeutique**

Efficacité

Ostéoporose postménopausique

Une étude randomisée, en double aveugle, multicentrique (GHAC), a eu comme objectif de démontrer l'efficacité anti-fracturaire et la tolérance du tériparatide 20 µg/jour (n = 541) par rapport au placebo (n = 544), chez les femmes ayant une ostéoporose postménopausique avec au moins une fracture vertébrale. Une réduction significative de l'incidence des fractures vertébrales, mais non des fractures de la hanche, a été démontrée à 18 mois avec une injection sous-cutanée quotidienne de tériparatide 20 µg, par rapport au placebo. La réduction du risque relatif était de 65 % [0,45-0,78] ; la réduction du risque absolu de 9,3% ; le nombre de sujets à traiter pour éviter une fracture a été de 11 [8,9-13,5]. Une analyse en sous-groupe chez les femmes avec au moins deux fractures vertébrales à l'inclusion a montré une réduction du risque relatif de nouvelles fractures vertébrales de 67 % [0,62-0,71], une réduction du risque absolu de 13,3 % et un nombre de sujets à traiter pour éviter une fracture de 8 [6-10].

Une étude (GHBJ) a eu comme objectif de suivre l'efficacité anti-fracturaire vertébrale de tériparatide, 18 mois après l'arrêt de l'essai GHAC et donc du traitement par tériparatide. Cette étude a inclus environ 77 % des patientes initialement recrutées pour l'essai GHAC. L'analyse a porté sur 353 patientes du groupe placebo et sur 373 patientes du groupe tériparatide. Une réduction significative de l'incidence des fractures vertébrales a été observée sur l'ensemble de la population étudiée :

– sur la période totale d'observation de 36 mois (18 mois de traitement + 18 mois de suivi), la réduction du risque relatif a été de 47 %, la réduction du risque absolu de 12,9 %, le nombre de sujets à traiter pour éviter une fracture a été de 8 ;
– sur les 18 mois de suivi, la réduction du risque relatif a été de 41 %, la réduction du risque absolu de 7,7 %, le nombre de sujets à traiter pour éviter une fracture a été de 13.

Pour les femmes du sous-groupe présentant au moins deux fractures vertébrales, l'étude a mis en évidence une réduction de 56 % du risque relatif de fracture sur la période totale d'observation de 36 mois (18 mois de traitement + 18 mois de suivi). La réduction du risque absolu a été de 18,7 %.

Une étude randomisée, en double aveugle, sur une durée de 18 mois (FACT) a eu comme objectif de comparer les effets osseux du tériparatide 20 µg/jour par rapport à celui de l'alendronate 10 mg/jour, chez des femmes souffrant d'une ostéoporose post-ménopausique avec au moins une fracture vertébrale. A l'inclusion, la DMO lombaire était de – 2,9 T score dans les deux groupes. Après 18 mois, l'augmentation de la DMO lombaire a été de 10,3 % dans le groupe tériparatide et de 5,5 % dans le groupe alendronate. L'augmentation de la DMO volumétrique par QCT a été de 19 % dans le groupe tériparatide et de 3,8 % dans le groupe alendronate.

Les conclusions issues de ces études ont été les suivantes :

Par rapport au placebo, FORSTEO administré pendant 18 mois a réduit le nombre de nouvelles fractures vertébrales, notamment chez les femmes présentant au moins deux fractures vertébrales.

Bien qu'aucune comparaison directe n'ait été effectuée, et en admettant que les populations incluses dans les essais alendronate, risédronate et tériparatide soient comparables, la quantité d'effet du tériparatide semble légèrement supérieure à celle qui a été en général observée en termes de réduction du nombre de fractures avec les bisphosphonates.

Il est à noter que :

– la seule étude *versus* comparateur actif n'a reposé que sur un critère intermédiaire (DMO) ;
– il n'a pas été observé d'effet du tériparatide sur les nouvelles fractures de l'extrémité supérieure du fémur ;
– une injection quotidienne de FORSTEO représente une commodité d'emploi moindre que celle des médicaments de comparaison dont certains sont en prise hebdomadaire.

Une diminution du risque relatif de fracture vertébrale a été observée 18 mois après l'arrêt du tériparatide, notamment chez les patientes avec au moins deux fractures vertébrales avant le début du traitement.

Ostéoporose masculine

Une étude randomisée comparative au placebo (GHAJ) qui avait inclus 437 hommes âgés de 59 ans en moyenne avec un T-score moyen à – 2,2 au rachis lombaire et – 2,7 au col fémoral, et une fracture vertébrale prévalente dans 36 % des cas, a montré que FORSTEO 20 µg/j augmentait significativement la densité minérale osseuse au rachis lombaire (critère principal) à la hanche totale et au col fémoral (critères secondaires) par rapport au placebo. La différence absolue a été de 5,3 % au rachis lombaire, 0,7 % à la hanche totale et 1,1 % au col fémoral.

L'efficacité anti-fracturaire de FORSTEO n'a pas été démontrée chez l'homme. Par ailleurs, on ne dispose d'aucune étude *versus* un comparateur actif.

Ostéoporose cortisonique

Une étude (GHBZ) contrôlée *versus* alendronate 10 mg a été réalisée chez 428 patients ayant une ostéoporose cortisonique. La population étudiée était composée majoritairement de femmes ménopausées (N = 277). A l'inclusion, les patients, âgés en moyenne de 59 ans, avaient un T-score moyen de l'ordre de – 2,5 au rachis lombaire et de – 2,1 au col fémoral. De plus, 28 % avaient déjà fait une ou plusieurs fractures vertébrales et 20 % une fracture périphérique par fragilité osseuse.

Il a été démontré que FORSTEO 20 µg/j augmentait significativement la masse osseuse lombaire par rapport à l'alendronate 10 mg après 18 mois de traitement. La différence absolue a été en moyenne de 3,8 % au rachis lombaire, 1,4 % à la hanche totale et 1,6 % au col fémoral.

L'efficacité anti-fracturaire (vertébrales ou non vertébrales) de FORSTEO n'a pu être évaluée. En effet, les données fracturaires à 18 mois n'ont porté que sur 78 % des patients randomisés.

Effets indésirables

Dans les essais cliniques menés avec FORSTEO, il a été rapporté au moins un événement indésirable chez 82,8% des patientes sous FORSTEO et chez 84,5 % des patientes sous placebo.

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés avec FORSTEO ont été : nausées, douleurs dans les membres (fréquence ⩾ 10 %), céphalées et sensations vertigineuses.

De plus, dans les essais cliniques, 2,8 % des patientes sous FORSTEO ont eu une uricémie au-dessus de la normale contre 0,7 % des patientes sous placebo. Cette hyperuricémie ne s'est pas accompagnée d'une augmentation du nombre de crises de goutte, d'arthralgies ou de lithiase urinaire.

Des cas d'ostéosarcomes ont été rapportés chez le rat au cours d'une étude de carcinogénèse. Aucun cas d'ostéosarcome n'a été observé chez l'homme ; la durée de traitement recommandée de 18 mois ne doit pas être dépassée.

Une élévation de la calcémie a été observée 3 et 6 mois après le début du traitement chez la majorité des patientes traitées par tériparatide. Au-delà, l'élévation de la calcémie a été comparable entre les groupes tériparatide et placebo.

Des anticorps anti-tériparatide ont été détectés chez 2,8 % des femmes recevant du tériparatide, généralement après 12 mois de traitement. Chez ces patientes, il n'a pas été mis en évidence de réactions d'hypersensibilité, de réactions allergiques, d'effets sur la calcémie ou sur les variations de densité minérale osseuse.

Données après commercialisation

Aucun nouvel événement indésirable non décrit dans le RCP n'a été notifié.

Plan de gestion de risque européen

Il intègre le suivi des risques d'ostéosarcome, d'hypercalcémie, d'hypotension orthostatique et une surveillance particulière chez les femmes en âge de procréer.

IV. – **Stratégie thérapeutique**

Mise sous traitement

Avant d'envisager un traitement par FORSTEO, il convient d'exclure une éventuelle contre-indication :

- hypersensibilité au tériparatide ou à l'un des excipients du produit ;
- grossesse et allaitement ;
- hypercalcémie ;
- insuffisance rénale sévère ;
- maladies métaboliques osseuses autre que l'ostéoporose primitive (dont l'hyperparathyroïdie et la maladie de Paget) ;
- élévation inexpliquée des phosphatases alcalines ;
- antécédent de radiothérapie du squelette par méthode conventionnelle ou par implant ;
- chez les patientes atteintes de tumeurs osseuses malignes ou de métastases osseuses, le traitement par tériparatide est contre-indiqué.

Les patients doivent être formés pour appliquer les bonnes techniques d'injection.

Ostéoporose postménopausique

L'objectif du traitement de l'ostéoporose est la prévention des fractures. Ce traitement comprend des mesures médicamenteuses et non médicamenteuses (pratique régulière d'une activité physique en charge, éviction d'agents toxiques pour le squelette notamment alcool, tabac, apports suffisants en calcium et vitamine D). Avant l'instauration de tout traitement anti-ostéoporotique, il convient de rechercher et de corriger les carences en vitamine D. Une supplémentation en vitamine D et calcium sera poursuivie si nécessaire pendant le traitement anti-ostéoporotique.

Le tériparatide doit être réservé aux ostéoporoses sévères et compliquées d'au moins deux fractures vertébrales. Une réduction significative de l'incidence des fractures vertébrales et périphériques, mais non des fractures de la hanche, a été démontrée. La durée du traitement devra être limitée à 18 mois. Le relais pourra être pris par un autre médicament anti-ostéoporotique, en particulier un bisphosphonate.

Ostéoporose masculine

L'ostéoporose masculine étant « secondaire » dans plus de la moitié des cas, il importe de traiter les causes associées (endocrinopathies surtout) et d'obtenir l'éviction des « facteurs toxiques » (tabac, alcool). Une activité physique régulière en charge est également conseillée. Il faut en outre corriger d'éventuelles carences d'apport en calcium et vitamine D.

En dehors du traitement étiologique et de la supplémentation en calcium et vitamine D, le tériparatide (FORSTEO) peut être prescrit dans les ostéoporoses sévères et compliquées d'au moins deux fractures vertébrales.

Ostéoporose cortisonique

La prévention de l'ostéoporose cortisonique doit être envisagée lors d'une corticothérapie prolongée (supérieure à 3 mois), administrée par voie générale, à des doses supérieures ou égales à 7,5 mg/jour d'équivalent prednisone.

En cas d'antécédent de fracture ostéoporotique, un traitement doit être systématiquement instauré. En l'absence d'antécédent de fracture ostéoporotique, un traitement devra être envisagé si le T-score rachidien ou fémoral est < – 1,5.

FORSTEO peut être proposé dans la prise en charge de l'ostéoporose cortisonique chez les patients à haut risque fracturaire ayant au moins 2 fractures vertébrales.

Suivi du traitement

Le tériparatide doit être administré une fois par jour, par injection sous-cutanée, dans la cuisse ou l'abdomen.

Les traitements de l'ostéoporose, comme de toute maladie chronique, ne sont efficaces qu'en cas d'observance optimale.

Le suivi clinique doit comporter :

a) Le diagnostic de survenue d'une nouvelle fracture vertébrale ostéoporotique sous traitement, dans le cadre de l'apparition d'une rachialgie aiguë, nécessitant alors un contrôle radiographique du rachis dorsal et lombaire de profil.

b) La recherche, dans des conditions correctes de mesure, d'une réduction de taille pouvant s'expliquer par la survenue d'un ou de plusieurs tassements vertébraux, à contrôler par des clichés radiographiques dorsaux et lombaires de profil.

Arrêt du traitement

La durée totale maximale de traitement avec FORSTEO doit être de 18 mois. Par ailleurs, le tériparatide n'a démontré son efficacité antifracturaire qu'à 18 mois de traitement. L'effet de traitements de durée plus courte n'est pas actuellement documenté.

V. – **Spécifications économiques et médico-sociales**

Laboratoire titulaire de l'AMM : Eli Lilly Netherlands BV.

Coût du traitement

CODE CIP	PRÉSENTATION	PRIX TTC (en euros)
34009 362 216 2 8	FORSTEO 20 microgrammes/80 microlitres (teriparatide), solution injectable 3 ml en stylo prérempli B/1.	398,79

Conservation :

Durée de conservation : 2 ans.

A conserver entre + 2 °C et + 8 °C dans tous les cas. Le stylo doit être remis au réfrigérateur immédiatement après l'utilisation. Ne pas congeler.

Après la première utilisation, le produit peut être conservé pendant 28 jours au maximum entre + 2 °C et + 8 °C. En cours d'utilisation, toute autre condition de durée et de conservation est de la responsabilité de l'utilisateur.

Conditions de prescription et de délivrance :

Liste I.

Conditions de prise en charge :

Taux de remboursement : 65 %.

La prescription doit être effectuée sur une ordonnance de médicament d'exception. Elle doit être conforme aux indications mentionnées dans cette fiche.

Toute remarque ou demande d'information complémentaire doit être adressée à la Haute Autorité de santé, direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique, service évaluation des médicaments, 2, avenue du Stade-de-France, 93218 Saint-Denis - La Plaine Cedex.